·论著·

妊娠期血脂异常患病率及血脂水平早期预测价值研究

袁仙仙[1]，李静[2]，王佳[1]，张可欣[1]，杨蕊华[1]，郑薇[1]，李光辉[1*]

1.100026 北京市，首都医科大学附属北京妇产医院 北京妇幼保健院围产内分泌代谢科
2.530021 广西壮族自治区南宁市，广西壮族自治区人民医院产科
*通信作者：李光辉，主任医师/教授；E-mail：liguanghui@ccmu.edu.cn

【摘要】 **背景** 妊娠期血脂异常升高可对母儿健康造成不良影响，不仅增加子痫前期、妊娠期糖尿病（GDM）、高三酰甘油性胰腺炎、晚期流产、早产以及巨大儿的发生风险，而且亦显著增高母儿产后心血管疾病的风险。**目的** 分析妊娠早、中、晚期血脂异常的分布特征及其早期血脂水平对妊娠中、晚期血脂异常的预测价值。**方法** 本研究为单中心回顾性研究，纳入2018年1月—2019年6月在首都医科大学附属北京妇产医院产科建档产检至分娩的单胎孕妇，收集临床资料及妊娠早、中、晚期血脂数据〔总胆固醇（TC）、三酰甘油（TG）、低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）、高密度脂蛋白胆固醇（HDL-C）〕。以首都医科大学附属北京妇产医院妊娠期血脂参考范围作为血脂异常诊断标准：包括高总胆固醇血症、高甘油三酯血症、低高密度脂蛋白胆固醇血症和高低密度脂蛋白胆固醇血症。采用二分类Logistics回归分析妊娠早期血脂水平与妊娠中、晚期血脂异常的相关性，绘制受试者工作特征（ROC）曲线获取曲线下面积（AUC），评价妊娠早期血脂水平对妊娠中、晚期血脂异常的预测价值，根据灵敏度和特异度确定最佳截断值。**结果** 研究共纳入单胎孕妇8 511名，平均年龄为（31.7±3.9）岁，平均孕前BMI为（21.7±3.2）kg/m^2，其中孕前低体质量988名（11.6%）、正常体质量5 568名（65.4%）、超重1 271名（14.9%）、肥胖366名（4.3%），GDM孕妇1 415名（16.7%），妊娠期高血压疾病（HDP）孕妇650名（7.6%）。妊娠中、晚期TC、TG、LDL-C水平均高于妊娠早期（$P<0.05$），妊娠晚期HDL-C水平高于妊娠早期，但低于妊娠中期（$P<0.05$）。妊娠早期血脂异常患病率为23.4%（1 990/8 511），妊娠中、晚期血脂异常患病率低于妊娠早期（$P<0.05$）。孕前超重、肥胖孕妇妊娠早期血脂异常患病率高于孕前正常体质量孕妇，但妊娠晚期血脂异常患病率无统计学差异（$P>0.05$）；GDM组孕妇妊娠早、中期血脂异常患病率均高于非GDM孕妇，HDP孕妇妊娠早、中、晚期血脂异常患病率高于非HDP孕妇（$P<0.05$）。排除可能影响血脂的妊娠合并症及并发症后，妊娠早期预测妊娠中期血脂异常的最佳截断值分别为TC 4.485 mmol/L（AUC=0.854），TG 1.325 mmol/L（AUC=0.864），HDL-C 1.275 mmol/L（AUC=0.908），LDL-C 2.265 mmol/L（AUC=0.823）；妊娠早期预测妊娠晚期血脂异常的最佳截断值分别为TC 4.485 mmol/L（AUC=0.809），TG 1.145 mmol/L（AUC=0.833），HDL-C 1.285 mmol/L（AUC=0.851），LDL-C 2.195 mmol/L（AUC=0.766）。**结论** 妊娠期血脂异常患病率并未增加，不同孕前BMI、GDM与非GDM、HDP与非HDP孕妇之间妊娠期血脂异常患病率具有显著差异，妊娠早期血脂水平有助于预测妊娠中晚期血脂异常的发生。

【关键词】 妊娠；孕妇；血脂异常；患病率；妊娠期糖尿病；妊娠期高血压疾病；截断值
【中图分类号】 R 339.2 R 589.2 【文献标识码】 A DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0349

Prevalence of Dyslipidemia in Pregnancy and Early Predictive Value of Blood Lipid Levels

YUAN Xianxian[1]，*LI Jing*[2]，*WANG Jia*[1]，*ZHANG Kexin*[1]，*YANG Ruihua*[1]，*ZHENG Wei*[1]，*LI Guanghui*[1]
1.*Division of Endocrinology and Metabolism*，*Department of Obstetrics*，*Beijing Obstetrics and Gynecology Hospital*，*Capital Medical University/Beijing Maternal and Child Health Care Hospital*，*Beijing* 100026，*China*
2.*Department of Obstetrics*，*the Peoples Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region*，*Nanning* 530021，*China*
**Corresponding author*：*LI Guanghui*，*Chief physician/Professor*；*E-mail*：*liguanghui@ccmu.edu.cn*

基金项目：北京市自然科学基金资助项目（青年项目）（7214231）；北京市医院管理中心“登峰”人才培养计划（DFL20191402）
中国临床试验注册中心注册号：ChiCTR220058395
引用本文：袁仙仙，李静，王佳，等.妊娠期血脂异常患病率及血脂水平早期预测价值研究［J］.中国全科医学，2023. DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0349.［Epub ahead of print］.［www.chinagp.net］
YUAN X X，LI J，WANG J，et al. Prevalence of dyslipidemia in pregnancy and early predictive value of blood lipid levels［J］. Chinese General Practice，2023.［Epub ahead of print］.
本文数字出版日期：2023-08-15

【Abstract】 **Background** Elevated dyslipidemia during pregnancy can adversely affect maternal and child health. It not only increases the risk of preeclampsia, gestational diabetes mellitus (GDM), hypertriglyceridemic pancreatitis, late abortion, premature delivery and macrosomia, but also significantly increases the risk of postnatal cardiovascular disease. **Objective** To analyze the distributional characteristics of dyslipidemia in the first, second and third trimesters of pregnancy and the predictive value of early lipid levels for dyslipidemia in the second and third trimesters of pregnancy. **Methods** This was a single-center retrospective study, which included singleton pregnant women who were enrolled in Beijing Obstetrics and Gynecology Hospital, Capital Medical University from January 2018 to June 2019 for obstetrics checkups until delivery. Clinical data and lipid data [total cholesterol (TC), triacylglycerol (TG), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), and high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C)] were collected in the first, second and third trimesters of pregnancy. The reference range of lipids in department of obstetrics, Beijing Obstetrics and Gynecology Hospital, Capital Medical University was used as the diagnostic standard for dyslipidemia, including high total cholesterolemia, high triacylglycerolemia, low HDL-cholesterolemia and high LDL-cholesterolemia. The correlation between lipid levels in the first trimester of pregnancy and dyslipidemia in the second and third trimesters of pregnancy was analyzed by using binary Logistic regression, and the receiver operating characteristics (ROC) curves of the subjects were plotted to obtain the area under ROC curve (AUC), to evaluate the predictive value of the lipid levels in the first trimester of pregnancy for dyslipidemia in the second and third trimesters of pregnancy, and to determine the optimal cut-off value according to the sensitivity and specificity. **Results** A total of 8 511 singleton pregnant women were included in the study, with an average age of (31.7 ± 3.9) years and an average pre-pregnancy BMI of (21.7 ± 3.2) kg/m^2. Among them, 988 (11.6%) were of low pre-pregnancy body mass, 5 568 (65.4%) were of normal pre-pregnancy body mass, 1 271 (14.9%) were overweight, 366 (4.3%) were obese, 1 415 (16.7%) were with GDM, and 650 (7.6%) were with hypertensive disorders of pregnancy (HDP). The levels of TC, TG and LDL-C in the second and third trimesters of pregnancy were higher than those in the first trimester of pregnancy (P<0.05). The level of HDL-C in the third trimester of pregnancy was higher than that in the first trimester of pregnancy, but lower than that in the second trimester of pregnancy (P<0.05). The prevalence of dyslipidemia in the first trimester of pregnancy was 23.4% (1 990/8 511), and the prevalence of dyslipidemia in the second and third trimesters of pregnancy was lower than that in the first trimester of pregnancy (P<0.05). The prevalence of dyslipidemia in overweight and obese pregnant women in the first trimester of pregnancy was higher than that in pregnant women with normal pre-pregnancy body mass, but there was no statistical difference in the prevalence of dyslipidemia in the third trimester of pregnancy (P>0.05). The prevalence of dyslipidemia in first and second trimesters of pregnancy in the GDM group was higher than that in the non-GDM group, and the prevalence of dyslipidemia in first, second and third trimesters of pregnancy in HDP group was higher than the non-HDP group (P<0.05). After excluding pregnancy comorbidities and complications that may affect blood lipids, the optimal cut-off values for predicting dyslipidemia in the second trimester of pregnancy were TC of 4.485 mmol/L (AUC=0.854), TG of 1.325 mmo/L (AUC=0.864), HDL-C of 1.275 mmol/L (AUC=0.908), and LDL-C of 2.265 mmol/L (AUC=0.823), respectively; the optimal cut-off values for predicting dyslipidemia in the third trimester of pregnancy were TC of 4.485 mmol/L (AUC=0.809), TG of 1.145 mmol/L (AUC=0.833), HDL-C of 1.285 mmol/L (AUC=0.851), LDL-C of 2.195 mmol/L (AUC=0.766). **Conclusion** The prevalence of dyslipidemia did not increase during pregnancy. There were significant differences in the prevalence of dyslipidemia during pregnancy among pregnant women with different pre-pregnancy BMI, between GDM and non-GDM pregnant women, between HDP and non-HDP pregnant women, respectively. The blood lipid level in the first trimester was helpful to predict the occurrence of dyslipidemia in the second and third trimesters of pregnancy.

【Key words】 Pregnancy; Pregnant women; Dyslipidemias; Prevalence; Gestational diabetes mellitus; Hypertensive disorders in pregnancy; Cut-off value

血脂异常指血清中胆固醇和/或三酰甘油（triglyceride，TG）水平升高，可分为高总胆固醇血症、高甘油三酯血症、混合性高脂血症、低高密度脂蛋白胆固醇血症。为满足胎儿生长发育以及母亲产后哺乳的需要，妊娠期血脂代谢发生显著改变，妊娠早期孕妇体内脂肪的积累和后期高脂血症的发展是妊娠期脂质代谢的两大主要变化[1]。妊娠期血脂生理性升高是满足母儿营养需求及产后泌乳的重要保障[1]，但妊娠期血脂异常升高可对母儿健康造成不良影响。研究显示妊娠期血脂异常可增加子痫前期、妊娠期糖尿病（gestational diabetes mellitus，GDM）、高三酰甘油性胰腺炎、晚期流产、早产以及巨大儿的发生风险[2-5]，产后发生心血管疾病的风险亦显著增高[6-7]。随着社会经济发展、城镇化进程及人口老龄化的加速，我国血脂异常患病率呈

升高趋势[8]。随着"三孩"政策的开放，高龄产妇数量不断增加，GDM、子痫前期等发病率增加，但缺乏有关妊娠期血脂异常患病率的报道。本研究通过回顾性研究分析妊娠期血脂异常的分布特征及其早期预测截断值，为预防和控制妊娠期血脂异常提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究数据来自北京出生队列（Beijing Birth Cohort Study，注册号 ChiCTR220058395）。纳入 2018 年 1 月—2019 年 6 月在首都医科大学附属北京妇产医院产科建档并定期产前检查至分娩的单胎孕妇为研究对象。纳入标准：（1）年龄 18~45 岁；（2）单胎妊娠；（3）有妊娠早（5~14 周）、中（24~28 周）、晚（32~34 周）三期血脂数据。排除标准：孕期应用糖皮质激素、利尿剂、β 受体阻滞剂等可能影响血脂代谢药物。本研究经首都医科大学附属北京妇产医院伦理委员会批准（2018-ky-009-01）。本研究为回顾性非干预研究，因此豁免研究对象的知情同意。

1.2 资料收集

本研究为单中心回顾性研究，收集孕妇的年龄、孕前 BMI〔孕前体质量（kg）/ 身高（m）^{2}〕、末次月经、孕产次、授孕方式、既往病史〔包括糖尿病、高血压、多囊卵巢综合征（polycystic ovary syndrome，PCOS）、甲状腺疾病等〕、妊娠期合并症及并发症〔包括 GDM、妊娠期高血压疾病（hypertensive disorders in pregnancy，HDP）、肝内胆汁淤积症、妊娠期急性脂肪肝、心脏及肾脏疾病等〕、妊娠三期（早、中、晚）血脂。

1.3 诊断标准

鉴于目前尚无统一的妊娠期血脂异常诊断标准，以首都医科大学附属北京妇产医院妊娠期血脂参考范围作为诊断标准[9]。（1）高总胆固醇血症诊断切点值：总胆固醇（total cholesterol，TC）妊娠早期为 5.38 mmol/L，妊娠中期为 7.56 mmol/L，妊娠晚期为 8.20 mmol/L；（2）高甘油三酯血症诊断切点值：TG 妊娠早期为 1.81 mmol/L，妊娠中期为 3.49 mmol/L，妊娠晚期为 4.63 mmol/L；（3）低高密度脂蛋白胆固醇血症诊断切点值：高密度脂蛋白胆固醇（high density lipoprotein cholesterol，HDL-C）妊娠早期为 1.12 mmol/L，妊娠中期为 1.33 mmol/L，妊娠晚期为 1.24 mmol/L；（4）高低密度脂蛋白胆固醇血症诊断切点值：低密度脂蛋白胆固醇（low-density lipoprotein cholesterol，LDL-C）妊娠早期为 2.98 mmol/L，妊娠中期为 4.36 mmol/L，妊娠晚期为 4.92 mmol/L。

根据孕前 BMI 进行孕妇肥胖程度分类：孕前 BMI<18.5 kg/m^2 为低体质量，18.5 kg/m^2 ≤ 孕前 BMI<24.0 kg/m^2 为正常体质量，24.0 kg/m^2 ≤ 孕前 BMI<28.0 kg/m^2 为超重，孕前 BMI ≥ 28.0 kg/m^2 为肥胖。

1.4 血脂检测

孕妇分别于妊娠 5~14 周、24~28 周、32~34 周检测血脂水平，禁食 8 h 以上次日晨起采集空腹静脉血，应用全自动生化分析仪 ARCHITECT ci16200（Abbott Park，IL，USA）检测 TC、TG、LDL-C 和 HDL-C 水平。

1.5 统计学方法

应用 SPSS 25.0 统计软件进行统计学分析，符合正态分布的计量资料以（$\bar{x} \pm s$）表示；不符合正态分布的计量资料以 M（P_{25}，P_{75}）表示，不同时间点数据比较采用广义估计方程；计数资料以相对数表示，组间比较采用 χ^2 检验，多组间两两比较采用 Bonferroni 方法。采用二分类 Logistics 回归分析妊娠早期血脂水平与妊娠中、晚期血脂异常的相关性，绘制受试者工作特征（receiver operating characteristic curve，ROC）曲线获取曲线下面积（area under the ROC curve，AUC），评价妊娠早期血脂水平对妊娠中、晚期血脂异常的预测价值，根据灵敏度和特异度确定最佳截断值，校正的妊娠合并症及并发症包括孕前糖尿病、孕前高血压、GDM、HDP、肝内胆汁淤积症、妊娠期急性脂肪肝、心脏及肾脏疾病、甲状腺疾病。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 孕妇一般特征

研究共纳入单胎孕妇 8 511 名，平均年龄为（31.7 ± 3.9）岁，平均孕前 BMI 为（21.7 ± 3.2）kg/m^2，其中 318 名（3.7%）孕妇无孕前 BMI 数据，孕前低体质量 988 名（11.6%），正常体质量 5 568 名（65.4%），超重 1 271 名（14.9%），肥胖 366 名（4.3%）。2 437 名（28.6%）孕妇为经产妇，466 名（5.5%）通过辅助生殖授孕，27 名（0.3%）孕前有糖尿病病史，64 名（0.8%）孕前有高血压病史，448 名（5.3%）有 PCOS 病史。GDM 孕妇 1 415 名（16.7%），HDP 孕妇 650 名（7.6%），其中妊娠期高血压 673 名（7.9%），轻度子痫前期 156 名（1.8%），重度子痫前期 170 名（2.0%），妊娠合并慢性高血压 26 名（0.3%），慢性高血压合并子痫前期 1 名。

2.2 孕妇妊娠早、中、晚期血脂水平比较

与妊娠早期相比，妊娠中期 TC、TG、HDL-C、LDL-C 水平均升高，差异有统计学意义（$P<0.05$）；妊娠晚期 TC、TG、LDL-C 水平进一步升高，均高于妊娠早、中期水平，差异有统计学意义（$P<0.05$）。TC 在妊娠中期平均增加 41.7%，在妊娠晚期平均增加 53.3%，TG 在妊娠中期平均增加 113.8%，在妊娠晚期平均增加 196.8%，LDL-C 在妊娠中期平均增加 49.9%，在妊娠晚期平均增加 65.5%。而 HDL-C 在妊娠早、中期随着孕周的增加而增加，在妊娠晚期有所下降，但仍高于妊娠

早期，平均较妊娠早期增加 26.5%，差异有统计学意义（P<0.05），见表 1。

2.3 孕妇妊娠早、中、晚期血脂异常患病情况

无论是否排除妊娠合并症及并发症，孕妇妊娠早、中、晚期血脂异常、高甘油三酯血症、低高密度脂蛋白胆固醇血症、高低密度脂蛋白胆固醇血症患病率比较，差异均有统计学意义（P<0.05）；妊娠中、晚期血脂异常患病率均低于妊娠早期，差异有统计学意义（P<0.05），见表 2。

2.3.1 孕前不同 BMI 分组妊娠早、中、晚期血脂异常患病情况：孕前不同 BMI 分组孕妇妊娠晚期血脂异常患病率比较，差异无统计学意义（P>0.05）；其余各期血脂异常以及不同类型血脂异常患病率比较，差异均有统计学意义（P<0.05）。孕前低体质量组孕妇妊娠各期高甘油三酯血症、低高密度脂蛋白胆固醇血症患病率均低于孕前正常体质量组孕妇，妊娠晚期高总胆固醇血症及高低密度脂蛋白胆固醇血症患病率高于孕前正常体质量组孕妇，差异有统计学意义（P<0.05）。孕前超重、肥胖组孕妇妊娠早期高总胆固醇血症、高低密度脂蛋白胆固醇血症患病率高于孕前正常体质量组孕妇，但妊娠中、晚期反而低于孕前正常体质量组孕妇，差异有统计学意义（P<0.05）。孕前超重组孕妇各期高甘油三酯血症、低高密度脂蛋白胆固醇血症患病率均高于孕前正常体质量组孕妇，差异有统计学意义（P<0.05）；孕前肥胖组孕妇妊娠早、中期高甘油三酯血症患病率高于孕前正常体质量组孕妇，但妊娠晚期两组之间无统计学差异（P>0.05），见表 3。

2.3.2 GDM 组与非 GDM 组孕妇妊娠早、中、晚期血脂异常患病情况：妊娠早期，GDM 组孕妇血脂异常及不同类型血脂异常患病率均高于非 GDM 组孕妇，差异有统计学意义（P<0.05）；妊娠中、晚期，GDM 组孕妇高甘油三酯血症、低高密度脂蛋白胆固醇血症患病率仍高于非 GDM 组孕妇，但高总胆固醇血症及高低密度脂蛋白胆固醇血症患病率低于非 GDM 组孕妇，差异有统计学意义（P<0.05），见表 4。

2.3.3 HDP 组与非 HDP 组孕妇妊娠早、中、晚期血脂异常患病情况：妊娠早、中期，HDP 组孕妇血脂异常及不同类型血脂异常患病率均高于非 HDP 组孕妇，差异有统计学意义（P<0.05）；妊娠晚期，HDP 组孕妇血脂异常、高总胆固醇血症、高甘油三酯血症、低高密度脂蛋白胆固醇血症患病率仍高于非 HDP 组孕妇，差异有统计学意义（P<0.05），但两组孕妇妊娠晚期高低密度脂蛋白胆固醇血症患病率比较，差异无统计学意义（P>0.05），见表 5。

表 1 孕妇妊娠早、中、晚期血脂水平比较〔n=8 511，M（P_{25}，P_{75}），mmol/L〕

Table 1 Comparison of blood lipid levels in the first，second and third trimesters of pregnancy

指标	妊娠早期	妊娠中期	妊娠晚期	Wald χ^2 值	P 值
TC	4.21（3.78，4.70）	5.94（5.31，6.60）[a]	6.38（5.70，7.17）[ab]	34 945.567	<0.001
TG	1.01（0.79，1.32）	2.11（1.68，2.64）[a]	2.86（2.32，3.58）[ab]	22 692.258	<0.001
HDL-C	1.45（1.27，1.65）	1.88（1.65，2.14）[a]	1.81（1.58，2.05）[ab]	12 221.304	<0.001
LDL-C	2.14（1.80，2.52）	3.13（2.62，3.69）[a]	3.43（2.80，4.09）[ab]	13 782.571	<0.001

注：TC= 总胆固醇，TG= 三酰甘油，HDL-C= 高密度脂蛋白胆固醇，LDL-C= 低密度脂蛋白胆固醇；[a] 表示与妊娠早期比较 P<0.05，[b] 表示与妊娠中期比较 P<0.05。

表 2 孕妇妊娠各期血脂异常患病情况比较〔名（%）〕

Table 2 Comparison of the prevalence of dyslipidemia in pregnant women at various stages of pregnancy

类别	妊娠早期	妊娠中期	妊娠晚期	χ^2 值	P 值
未排除妊娠合并症及并发症（n=8 511）					
血脂异常	1 990（23.4）	1 659（19.5）[a]	1 558（18.3）[ab]	73.915	<0.001
高总胆固醇血症	556（6.5）	526（6.2）	571（6.7）	2.038	0.361
高甘油三酯血症	730（8.6）	612（7.2）[a]	678（8.0）	11.281	0.004
低高密度脂蛋白胆固醇血症	802（9.4）	425（5.0）[a]	285（3.3）[ab]	301.602	<0.001
高低密度脂蛋白胆固醇血症	744（8.7）	716（8.4）	629（7.4）[ab]	11.250	0.004
排除妊娠合并症及并发症后（n=5 336）					
血脂异常	1 004（18.8）	914（17.1）[a]	908（17.0）[a]	7.456	0.024
高总胆固醇血症	277（5.2）	340（6.4）[a]	382（7.2）[a]	17.891	<0.001
高甘油三酯血症	299（5.6）	262（4.9）	348（6.5）[b]	13.023	0.001
低高密度脂蛋白胆固醇血症	420（7.9）	187（3.5）[a]	126（2.4）[ab]	206.518	<0.001
高低密度脂蛋白胆固醇血症	361（6.8）	491（9.2）[a]	435（8.2）[a]	21.556	<0.001

注：[a] 表示与妊娠早期比较 P<0.05，[b] 表示与妊娠中期比较 P<0.05。

表 3 孕前不同 BMI 分组孕妇妊娠早、中、晚期血脂异常患病情况比较〔名（%）〕

Table 3 Comparison of the prevalence of dyslipidemia in pregnant women with different pre-pregnancy BMI subgroups in the first，second and third trimesters of pregnancy

类别	低体质量组（n=988）	正常体质量组（n=5 568）	超重组（n=1 271）	肥胖组（n=366）	χ^2 值	P 值
妊娠早期						
血脂异常	90（9.1）	1129（20.3）[a]	515（40.5）[ab]	182（49.7）[abc]	492.418	<0.001
高总胆固醇血症	33（3.3）	350（6.3）[a]	117（9.2）[ab]	33（9.0）[ab]	35.743	<0.001
高甘油三酯血症	22（2.2）	370（6.6）[a]	220（17.3）[ab]	83（22.7）[abc]	296.572	<0.001
低高密度脂蛋白胆固醇血症	30（3.0）	431（7.7）[a]	237（18.6）[ab]	78（21.3）[ab]	251.796	<0.001
高低密度脂蛋白胆固醇血症	29（2.9）	425（7.6）[a]	189（14.9）[ab]	77（21.0）[abc]	178.670	<0.001
妊娠中期						
血脂异常	148（15.0）	1053（18.9）[a]	326（25.6）[ab]	78（21.3）[a]	45.268	<0.001
高总胆固醇血症	77（7.8）	385（6.9）	50（3.9）[ab]	9（2.5）[ab]	28.201	<0.001
高甘油三酯血症	21（2.1）	355（6.4）[a]	164（12.9）[ab]	46（12.6）[ab]	122.115	<0.001
低高密度脂蛋白胆固醇血症	12（1.2）	229（4.1）[a]	129（10.1）[ab]	33（9.0）[ab]	124.215	<0.001
高低密度脂蛋白胆固醇血症	109（11.0）	514（9.2）	77（6.1）[ab]	10（2.7）[abc]	36.440	<0.001
妊娠晚期						
血脂异常	174（17.6）	1016（18.2）	261（20.5）	55（15.0）	7.131	0.068
高总胆固醇血症	102（10.3）	398（7.1）[a]	50（3.9）[ab]	9（2.5）[ab]	47.624	<0.001
高甘油三酯血症	39（3.9）	437（7.8）[a]	143（11.3）[ab]	34（9.3）[a]	41.431	<0.001
低高密度脂蛋白胆固醇血症	17（1.7）	161（2.9）[a]	80（6.3）[ab]	12（3.3）[c]	46.405	<0.001
高低密度脂蛋白胆固醇血症	112（11.3）	433（7.8）[a]	61（4.8）[ab]	11（3.0）[ab]	45.407	<0.001

注：[a] 表示与低体质量组比较 P<0.05，[b] 表示与正常体质量组比较 P<0.05，[c] 表示与超重组比较 P<0.05。

表 4 GDM 组与非 GDM 组孕妇妊娠早、中、晚期血脂异常患病情况比较〔名（%）〕

Table 4 Comparison of the prevalence of dyslipidemia in the first，second and third trimesters of pregnancy between the GDM and non-GDM pregnant women

类别	GDM 组（n=1 415）	非 GDM 组（n=7 069）	χ^2 值	P 值
妊娠早期				
血脂异常	498（35.2）	1 481（21.0）	133.742	<0.001
高总胆固醇血症	131（9.3）	416（5.9）	22.240	<0.001
高甘油三酯血症	245（17.3）	484（6.8）	164.478	<0.001
低高密度脂蛋白胆固醇血症	194（13.7）	608（8.6）	35.958	<0.001
高低密度脂蛋白胆固醇血症	199（14.1）	535（7.6）	62.939	<0.001
妊娠中期				
血脂异常	363（25.7）	1 273（18.0）	44.277	<0.001
高总胆固醇血症	66（4.7）	440（6.2）	5.116	0.024
高甘油三酯血症	204（14.4）	406（5.7）	132.919	<0.001
低高密度脂蛋白胆固醇血症	136（9.6）	288（4.1）	76.136	<0.001
高低密度脂蛋白胆固醇血症	76（5.4）	620（8.8）	18.095	<0.001
妊娠晚期				
血脂异常	270（19.1）	1 270（18.0）	0.987	0.320
高总胆固醇血症	66（4.7）	491（6.9）	10.004	0.002
高甘油三酯血症	156（11.0）	520（7.4）	21.639	<0.001
低高密度脂蛋白胆固醇血症	79（5.6）	206（2.9）	25.869	<0.001
高低密度脂蛋白胆固醇血症	58（4.1）	558（7.9）	25.213	<0.001

注：GDM= 妊娠期糖尿病。

表 5 HDP 组与非 HDP 组孕妇妊娠早、中、晚期血脂异常患病情况比较〔名（%）〕

Table 5 Comparison of the prevalence of dyslipidemia in the first，second and third trimesters of pregnancy between HDP and non-HDP pregnant women

血脂异常分类	HDP 组（n=650）	非 HDP 组（n=7 861）	χ^2 值	P 值
妊娠早期				
血脂异常	239（36.8）	1 751（22.3）	70.408	<0.001
高总胆固醇血症	69（10.6）	487（6.2）	19.211	<0.001
高甘油三酯血症	106（16.3）	624（7.9）	53.634	<0.001
低高密度脂蛋白胆固醇血症	99（15.2）	703（8.9）	27.810	<0.001
高低密度脂蛋白胆固醇血症	98（15.1）	646（8.2）	35.407	<0.001
妊娠中期				
血脂异常	209（32.2）	1 450（18.4）	71.892	<0.001
高总胆固醇血症	60（9.2）	466（5.9）	11.295	0.001
高甘油三酯血症	102（15.7）	510（6.5）	76.218	<0.001
低高密度脂蛋白胆固醇血症	59（9.1）	366（4.7）	24.734	<0.001
高低密度脂蛋白胆固醇血症	71（10.9）	645（8.2）	5.756	0.016
妊娠晚期				
血脂异常	180（27.7）	1 378（17.5）	41.462	<0.001
高总胆固醇血症	56（8.6）	515（6.6）	4.087	0.043
高甘油三酯血症	101（15.5）	577（7.3）	55.040	<0.001
低高密度脂蛋白胆固醇血症	35（5.4）	250（3.2）	9.014	0.003
高低密度脂蛋白胆固醇血症	56（8.6）	573（7.3）	1.543	0.214

注：HDP= 妊娠期高血压疾病。

2.4 妊娠早期血脂水平预测妊娠中期血脂异常的截断值

采用二分类 Logistics 回归分析妊娠早期血脂水平与妊娠中期血脂异常的相关性，绘制 ROC 曲线获取 AUC 评价预测价值，结果显示，妊娠早期血脂预测妊娠中期血脂异常的最佳截断值分别为 TC 4.485 mmol/L（AUC=0.844），TG 1.275 mmol/L（AUC=0.870），HDL-C 1.285 mmol/L（AUC=0.899），LDL-C 2.355 mmol/L（AUC=0.804）。除外可能影响血脂的妊娠合并症及并发症后，妊娠早期预测妊娠中期血脂异常的最佳截断值分别为 TC 4.485 mmol/L（AUC=0.854），TG 1.325 mmol/L（AUC=0.864），HDL-C 1.275 mmol/L（AUC=0.908），LDL-C 2.265 mmol/L（AUC=0.823），见图 1、表 6。

2.5 妊娠早期血脂水平预测妊娠晚期血脂异常的截断值

采用二分类 Logistics 回归分析妊娠早期血脂水平与妊娠晚期血脂异常的相关性，绘制 ROC 曲线获取 AUC 评价预测价值，结果显示，妊娠早期血脂预测妊娠晚期血脂异常的最佳截断值分别为 TC 4.635 mmol/L（AUC=0.802），TG 1.335 mmol/L（AUC=0.828），HDL-C 1.275 mmol/L（AUC=0.852），LDL-C 2.195 mmol/L（AUC=0.747）。除外可能影响血脂的妊娠合并症及并发症后，妊娠早期预测妊娠晚期血脂异常的最佳截断值分别为 TC 4.485 mmol/L（AUC=0.809），TG 1.145 mmol/L（AUC=0.833），HDL-C 1.285 mmol/L（AUC=0.851），LDL-C 2.195 mmol/L（AUC=0.766），见图 2、表 7。

表 6 妊娠早期血脂水平预测妊娠中期血脂异常的 ROC 曲线值

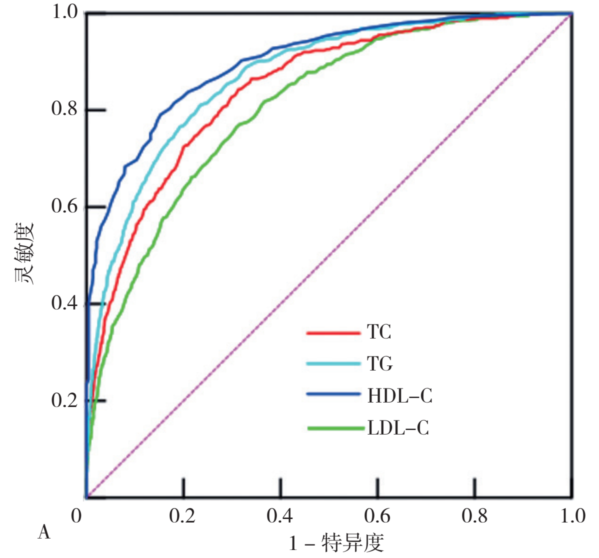
Table 6 ROC curve values of blood lipid level in the first trimester of pregnancy to predict dyslipidemia in the second trimester of pregnancy

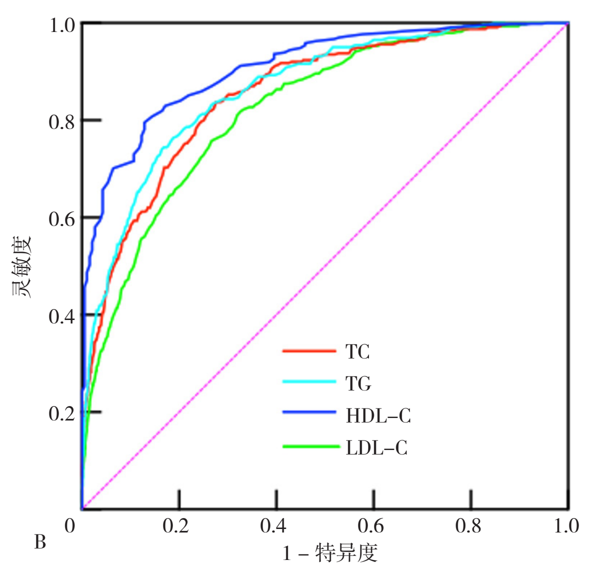
指标	最佳截断值（mmol/L）	AUC	灵敏度	特异度
未排除妊娠合并症及并发症				
TC	4.485	0.844	0.686	0.844
TG	1.275	0.870	0.765	0.810
HDL-C	1.285	0.899	0.791	0.847
LDL-C	2.355	0.804	0.685	0.765
排除妊娠合并症及并发症后				
TC	4.485	0.854	0.724	0.838
TG	1.325	0.864	0.835	0.740
HDL-C	1.275	0.908	0.795	0.872
LDL-C	2.265	0.823	0.673	0.819

表 7 妊娠早期血脂水平预测妊娠晚期血脂异常的 ROC 曲线值

Table 7 ROC curve values of blood lipid level in the first trimester of pregnancy to predict dyslipidemia in the third trimester of pregnancy

指标	最佳截断值（mmol/L）	AUC	灵敏度	特异度
未排除妊娠合并症及并发症				
TC	4.635	0.802	0.750	0.704
TG	1.335	0.828	0.800	0.701
HDL-C	1.275	0.852	0.765	0.768
LDL-C	2.195	0.747	0.567	0.795
排除妊娠合并症及并发症后				
TC	4.485	0.809	0.722	0.751
TG	1.145	0.833	0.733	0.796
HDL-C	1.285	0.851	0.771	0.770
LDL-C	2.195	0.766	0.612	0.789

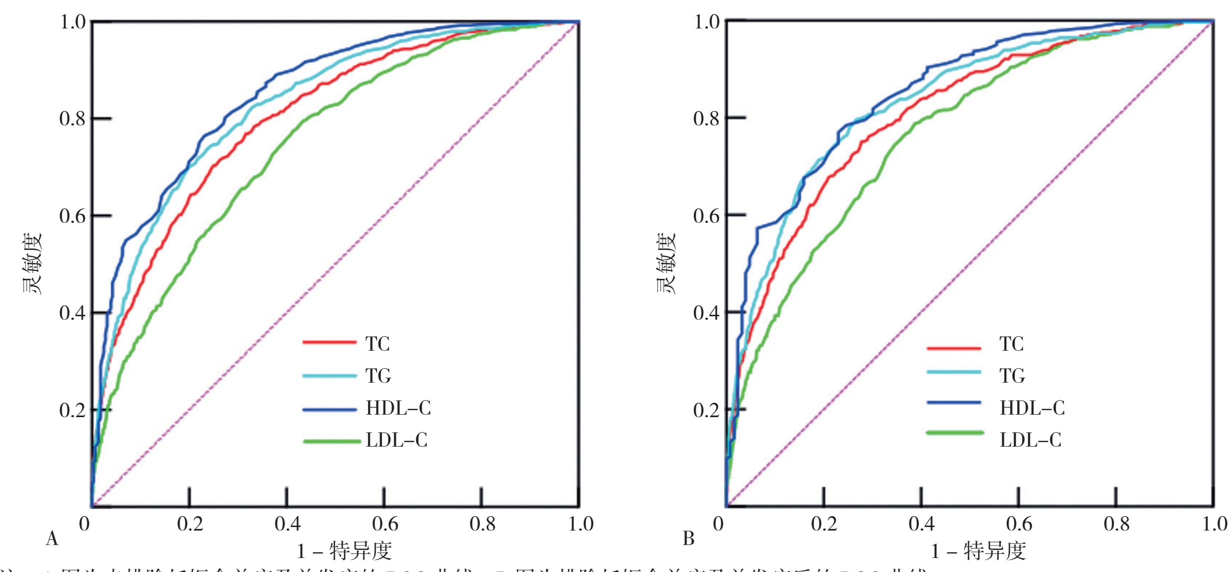




注：A 图为未排除妊娠合并症及并发症的 ROC 曲线，B 图为排除妊娠合并症及并发症后的 ROC 曲线；TC= 总胆固醇，TG= 三酰甘油，HDL-C= 高密度脂蛋白胆固醇，LDL-C= 低密度脂蛋白胆固醇。

图 1 妊娠早期血脂水平预测妊娠中期血脂异常的 ROC 曲线

Figure 1 ROC curves of blood lipid level in the first trimester of pregnancy to predict dyslipidemia in the second trimester of pregnancy



注：A 图为未排除妊娠合并症及并发症的 ROC 曲线，B 图为排除妊娠合并症及并发症后的 ROC 曲线。

图 2 妊娠早期血脂水平预测妊娠晚期血脂异常的 ROC 曲线

Figure 2 ROC curves of blood lipid level in the first trimester of pregnancy to predict dyslipidemia in the third trimester of pregnancy

3 讨论

妊娠期胰岛素抵抗和雌激素分泌增加引起母体脂代谢生理适应性变化，妊娠早、中期摄食及肠道脂质合成增加促进母体脂肪沉积，妊娠晚期脂解活性增加以及脂蛋白酯酶活性降低，脂肪组织摄取循环 TG 降低，导致脂肪沉积下降或停止[10]。妊娠期所有脂质成分及脂蛋白水平均会升高，研究显示正常妊娠情况下血清 TC 可升高 25%~40%，TG 可升高 200%~400%[11]。本研究结果显示，孕妇 TC 水平在妊娠中期平均增加 41.7%，在妊娠晚期平均增加 53.3%；TG 水平在妊娠中期平均增加 113.8%，在妊娠晚期平均增加 196.8%；LDL-C 水平在妊娠中期平均增加 49.9%，在妊娠晚期平均增加 65.5%；HDL-C 水平在妊娠早中期随着孕周的增加而增加，在妊娠晚期有所下降，但仍高于妊娠早期，平均较妊娠早期增加 26.5%。目前仅有少量基于医院的小规模研究[9，12-14]，尚无统一的妊娠期脂质和脂蛋白水平的参考标准，有必要开展多中心大规模的流行病学研究制订统一的妊娠期血脂异常诊断标准。

本研究结果显示，妊娠早期血脂异常患病率为 23.4%，其中高总胆固醇血症患病率为 6.5%，高甘油三酯血症患病率为 8.6%，低高密度脂蛋白胆固醇血症患病率为 9.4%，高低密度脂蛋白胆固醇血症患病率为 8.7%，妊娠中、晚期血脂异常的患病率并未增加。喀麦隆一项基于医院的横断面研究调查了妊娠期代谢综合征患病率，该研究代谢综合征的标准为至少符合以下指标中的 3 项，包括孕前 BMI>30 kg/m^2、TG ≥ 150 mg/dL、HDL-C<50 mg/dL、收缩压 ≥ 130 mmHg 或舒张压 ≥ 85 mmHg、空腹血糖 ≥ 100 mg/dL，结果显示妊娠期代谢综合征的患病率为 17.88%（95%*CI*：15.03~21.14），其中最常见的组分是低高密度脂蛋白胆固醇血症（患病率为 66.23%）和高甘油三酯血症（患病率为 28%），但该研究纳入的孕妇包含妊娠早、中、晚三期，且代谢综合征的诊断标准并没有根据孕周进行区分[15]。

血脂异常是肥胖的并发症之一，肥胖女性孕期高脂血症的患病率高于非肥胖孕妇[16-17]。本研究结果显示孕前超重和肥胖孕妇妊娠早期血脂异常患病率显著高于孕前低体质量和正常体质量孕妇，但妊娠晚期并无统计学差异，这可能与本研究对超重肥胖孕妇整个孕期进行膳食及生活方式管理有关。脂代谢紊乱可引起或加重胰岛素抵抗和影响 β 细胞功能，同时胰岛素抵抗和胰岛素分泌不足又可进一步加重脂代谢紊乱。GDM 孕妇胰岛素抵抗或敏感性下降比正常孕妇更为显著，研究发现 GDM 的发生与孕早期高血糖和高 TG 显著相关[18-20]；Meta 分析显示 GDM 女性的 TG 水平明显升高，且持续整个孕期[2，21]；另有研究发现妊娠中期 GDM 孕妇除 TG 水平升高外，TG/HDL 升高同时 HDL-C 水平降低[22]。本研究发现 GDM 孕妇妊娠早、中期血脂异常患病率高于非 GDM 孕妇，妊娠中、晚期高甘油三酯血症及低高密度脂蛋白胆固醇血症患病率仍高于非 GDM 孕妇，但高总胆固醇血症及高低密度脂蛋白胆固醇血症患病率反而低于非 GDM 孕妇。本研究在孕早期进行高危因素筛查，即开始全员全程分等级管理，GDM 孕妇妊娠中晚期高总胆固醇血症和高低密度脂蛋白胆固醇血症患病率低于非 GDM 孕妇是否与此有关，有待进一步的研究证实。高脂血症是子痫前期的危险因素[23]，血脂代谢异常可使氧化应激增强，炎症反应增强，最终造成血管内

皮细胞损伤及功能障碍，参与 HDP 的病理生理过程。HDP 孕妇妊娠早期血脂水平高于对照组[24]，本研究结果也显示 HDP 孕妇妊娠早、中、晚期血脂异常患病率显著高于非 HDP 孕妇。

除胆汁酸螯合剂外，其他多种降脂药物均未被批准用于妊娠期，因此早期识别妊娠期血脂异常高危孕妇，及时进行饮食等生活方式管理对于防控妊娠期病理性高脂血症至关重要。妊娠期饮食和运动为基础的生活方式干预可降低不良母儿妊娠结局[25-28]，动物研究还发现妊娠期饮食干预可改善子代出生后血脂水平以及对高脂饮食的耐受性[29-30]。因此早期识别妊娠期血脂异常高危孕妇，进行早期干预，或可改善这部分人群的不良妊娠结局。妊娠早期血脂水平与妊娠中、晚期血脂水平显著相关，本研究发现妊娠早期血脂水平可预测妊娠中、晚期血脂异常，AUC 为 0.747~0.908，灵敏度为 0.567~0.835，特异度为 0.701~0.872。目前有关妊娠期血脂预测的研究较少，本研究得出的早期预测截断值有待进一步的研究证实。

综上所述，本研究结果显示，妊娠中、晚期 TC、TG、LDL-C 水平均高于妊娠早期，妊娠晚期 HDL-C 水平高于妊娠早期，但低于妊娠中期。妊娠期血脂异常患病率并未增加，妊娠中、晚期血脂异常患病率均低于妊娠早期。孕前超重、肥胖孕妇妊娠早期血脂异常患病率高于孕前正常体质量孕妇，但妊娠晚期血脂异常患病率无统计性差异；妊娠早、中期，GDM 孕妇血脂异常患病率均高于非 GDM 孕妇；妊娠早、中、晚期，HDP 孕妇血脂异常患病率均高于非 HDP 孕妇。妊娠早期血脂水平有助于预测妊娠中、晚期血脂异常的发生。本研究为单中心回顾性研究，基于本院妊娠期血脂参考值范围进行统计分析，有必要开展多中心大规模的流行病学研究制顶统一的妊娠期血脂异常诊断标准，为预防和控制妊娠期血脂异常提供理论依据。

作者贡献：袁仙仙负责研究设计及实施、论文撰写；李静负责统计学分析；王佳、张可欣、杨蕊华负责数据整理；郑薇负责论文修改；李光辉负责研究设计指导及论文修改。

本文无利益冲突。

参考文献

[1] WILD R, WEEDIN E A, WILSON D. Dyslipidemia in pregnancy [J]. Cardiol Clin, 2015, 33 (2): 209-215. DOI: 10.1016/j.ccl.2015.01.002.

[2] HU J M, GILLIES C L, LIN S L, et al. Association of maternal lipid profile and gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of 292 studies and 97, 880 women [J]. EClinicalMedicine, 2021, 34: 100830. DOI: 10.1016/j.eclinm.2021.100830.

[3] MURPHY M J, SHENG X A, MACDONALD T M, et al. Hypertriglyceridemia and acute pancreatitis [J]. JAMA Intern Med, 2013, 173 (2): 162. DOI: 10.1001/2013.jamainternmed.477.

[4] WANG J, MOORE D, SUBRAMANIAN A, et al. Gestational dyslipidaemia and adverse birthweight outcomes: a systematic review and meta-analysis [J]. Obes Rev, 2018, 19 (9): 1256-1268. DOI: 10.1111/obr.12693.

[5] ENQUOBAHRIE D A, WILLIAMS M A, BUTLER C L, et al. Maternal plasma lipid concentrations in early pregnancy and risk of preeclampsia [J]. Am J Hypertens, 2004, 17 (7): 574-581. DOI: 10.1016/j.amjhyper.2004.03.666.

[6] NAPOLI C, PALINSKI W. Maternal hypercholesterolemia during pregnancy influences the later development of atherosclerosis: clinical and pathogenic implications [J]. Eur Heart J, 2001, 22(1): 4-9. DOI: 10.1053/euhj.2000.2147.

[7] NAPOLI C, INFANTE T, CASAMASSIMI A. Maternal-foetal epigenetic interactions in the beginning of cardiovascular damage [J]. Cardiovasc Res, 2011, 92 (3): 367-374. DOI: 10.1093/cvr/cvr201.

[8] 中国心血管健康与疾病报告编写组. 中国心血管健康与疾病报告 2020 概要 [J]. 中国循环杂志, 2021, 36 (6): 521-545. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2021.06.001.

[9] ZHENG W, ZHANG L, TIAN Z H, et al. Establishing reference ranges of serum lipid level during pregnancy and evaluating its association with perinatal outcomes: a cohort study [J]. Int J Gynaecol Obstet, 2022, 156 (2): 361-369. DOI: 10.1002/ijgo.13636.

[10] CUNNINGHAM F G, LEVENO K J, BLOOM S L, et al. Williams Obstetrics [M]. 24th edition. New York: McGraw-Hill Education, 2014: 53-54.

[11] HACHEY D L. Benefits and risks of modifying maternal fat intake in pregnancy and lactation [J]. Am J Clin Nutr, 1994, 59 (2 Suppl): 454S-463S; discussion 463S-464S. DOI: 10.1093/ajcn/59.2.454S.

[12] LU Y F, JIA Z X, SU S F, et al. Establishment of trimester-specific reference intervals of serum lipids and the associations with pregnancy complications and adverse perinatal outcomes: a population-based prospective study [J]. Ann Med, 2021, 53(1): 1632-1641. DOI: 10.1080/07853890.2021.1974082.

[13] 张一帆, 李根霞, 王蕊杰, 等. 妊娠期血脂变化情况及血脂参考范围的建立 [J]. 医药论坛杂志, 2021, 42 (14): 1-4.

[14] 孟彤, 孟文颖, 王娟, 等. 妊娠期血脂参考值范围的建立 [J]. 中国医刊, 2018, 53 (9): 1009-1014. DOI: 10.3969/j.issn.1008-1070.2018.09.017.

[15] DABOU S, ONGBAYOKOLAK N S, FONKENG SAMA L, et al. Metabolic syndrome during pregnancy: prevalence and determinants among pregnant women followed-up at the dschang district hospital, west region of Cameroon [J]. Diabetes Metab Syndr Obes, 2022, 15: 743-753. DOI: 10.2147/DMSO.S348040.

[16] BAMBA V, RADER D J. Obesity and atherogenic dyslipidemia [J]. Gastroenterology, 2007, 132 (6): 2181-2190. DOI: 10.1053/j.gastro.2007.03.056.

[17] KING J C. Maternal obesity, metabolism, and pregnancy outcomes [J]. Annu Rev Nutr, 2006, 26: 271-291. DOI: 10.1146/annurev.nutr.24.012003.132249.

[18] WANI K, SABICO S, ALNAAMI A M, et al. Early-pregnancy metabolic syndrome and subsequent incidence in gestational diabetes mellitus in Arab women [J]. Front Endocrinol, 2020, 11: 98. DOI: 10.3389/fendo.2020.00098.

[19] GHODKE B, PUSUKURU R, MEHTA V. Association of lipid profile in pregnancy with preeclampsia, gestational diabetes mellitus, and preterm delivery [J]. Cureus, 2017, 9(7): e1420. DOI: 10.7759/cureus.1420.

[20] ZHU H Y, HE D, LIANG N, et al. High serum triglyceride levels in the early first trimester of pregnancy are associated with gestational diabetes mellitus: a prospective cohort study [J]. J Diabetes Investig, 2020, 11(6): 1635-1642. DOI: 10.1111/jdi.13273.

[21] RYCKMAN K K, SPRACKLEN C N, SMITH C J, et al. Maternal lipid levels during pregnancy and gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis [J]. BJOG, 2015, 122(5): 643-651. DOI: 10.1111/1471-0528.13261.

[22] LI Y, WANG X Q, JIANG F J, et al. Serum lipid levels in relation to clinical outcomes in pregnant women with gestational diabetes mellitus: an observational cohort study [J]. Lipids Health Dis, 2021, 20(1): 125. DOI: 10.1186/s12944-021-01565-y.

[23] POORNIMA I G, INDARAM M, ROSS J D, et al. Hyperlipidemia and risk for preclampsia [J]. J Clin Lipidol, 2022, 16(3): 253-260. DOI: 10.1016/j.jacl.2022.02.005.

[24] HAUG E B, HORN J, MARKOVITZ A R, et al. Life course trajectories of cardiovascular risk factors in women with and without hypertensive disorders in first pregnancy: the HUNT study in Norway [J]. J Am Heart Assoc, 2018, 7(15): e009250. DOI: 10.1161/JAHA.118.009250.

[25] International Weight Management in Pregnancy (I-WIP) Collaborative Group. Effect of diet and physical activity based interventions in pregnancy on gestational weight gain and pregnancy outcomes: meta-analysis of individual participant data from randomised trials [J]. BMJ, 2017, 358: j3119. DOI: 10.1136/bmj.j3119.

[26] TEEDE H J, BAILEY C, MORAN L J, et al. Association of antenatal diet and physical activity-based interventions with gestational weight gain and pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis [J]. JAMA Intern Med, 2022, 182(2): 106-114. DOI: 10.1001/jamainternmed.2021.6373.

[27] H AL WATTAR B, DODDS J, PLACZEK A, et al. Mediterranean-style diet in pregnant women with metabolic risk factors (ESTEEM): a pragmatic multicentre randomised trial [J]. PLoS Med, 2019, 16(7): e1002857. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002857.

[28] KHOURY J, HAUGEN G, TONSTAD S, et al. Effect of a cholesterol-lowering diet during pregnancy on maternal and fetal Doppler velocimetry: the CARRDIP study [J]. Am J Obstet Gynecol, 2007, 196(6): 549.e1-549.e7. DOI: 10.1016/j.ajog.2007.01.017.

[29] WANG D D, WU F, ZHANG L Y, et al. Effects of dietary n-3 PUFA levels in early life on susceptibility to high-fat-diet-induced metabolic syndrome in adult mice [J]. J Nutr Biochem, 2021, 89: 108578. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2020.108578.

[30] LIU J, IQBAL A, RASLAWSKY A, et al. Influence of maternal hypercholesterolemia and phytosterol intervention during gestation and lactation on dyslipidemia and hepatic lipid metabolism in offspring of Syrian golden hamsters [J]. Mol Nutr Food Res, 2016, 60(10): 2151-2160. DOI: 10.1002/mnfr.201600116.

（收稿日期：2023-06-18；修回日期：2023-08-09）
（本文编辑：康艳辉）